

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Off nl gungsschrift
10 DE 196 22 283 A 1

51 Int. Cl. 6:
A 61 M 5/178
A 61 L 2/16

21 Aktenzeichen: 196 22 283.4
22 Anmeldetag: 23. 5. 96
43 Offenlegungstag: 27. 11. 97

DE 196 22 283 A 1

71 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

72 Erfinder:
Tack, Johannes, Dr., 13595 Berlin, DE; Schurreit,
Thomas, Dr., 14163 Berlin, DE; Zürcher, Jörg, Dr.,
15711 Königs Wusterhausen, DE

56 Entgegenhaltungen:

AT 6 89 79B
=EP 02 27 401 A2
EP 05 84 531 A1
EP 05 53 926 A1
WO 96 00 098 A1
WO 95 12 482 A1
WO 95 12 418 A1

VENTEN, Ernst, HOPPERT, Jenny: Eine neue Anlage
zur Verarbeitung von Spritzampullen, In: Pharm. Ind.,
1978, Vol. 40, Nr. 6, S. 665-671;

JUNGA, Manfred: Überblick über den derzeitigen
Stand in der Entwicklung vorgefüllter Einmal-
spritzen, In: Pharm. Ind., 1973, Vol. 35,
Nr. 11a, S. 824-829;

LAUTENSCHLÄGER, Karl-Heinz, SCHRÖTER, Werner,
BIBRACKHildegard: Chemie- Fakten und Gesetze,
14. Aufl., Leipzig, Fachbuchverlag, 1987, S. 22-27;

WALLHÄUSER, K.-H.: Die mikrobielle Reinheit von
Arzneimittelrohstoffen und Arzneimitteln, In: Pharma
Technologie, 1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 2-9;
SEYFARTH, H.: Kritische Anmerkungen zu den
Hygiene-anforderungen des EG-Leitfadens einer
guten Herstellpraxis für Arzneimittel, In: Pharma
Technologie, 1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 10-19;
HECKER, W., MEIER, R.: Bestimmung der
Luftkeimzahl im Produktionsbereich mit neueren
Geräten, In:
Pharma Technologie, 1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 20-28;
SPICHER, G.: Möglichkeiten und Grenzen der
Sterilisation mit Gasen und ionisierenden Strahlen
im Vergleich mit klassischen Sterilisationsverfahren,
In: Pharma Technologie, 1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 50-56;
HÖRATH, H.: Rechtliche Rahmenbedingungen der
Sterilisation mit Ethylenoxid und Formaldehyd, In:
Pharma Technologie, 1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 57-64;
SCHUSTER, J.: Die Praxis der betrieblichen
Ethylenoxid-Sterilisation und Versuche zu ihrer
Optimierung, In: Pharma Technologie, 1990, Vol. 11,
Nr. 4, S. 65-71;
MARCZINOWSKI, M.: Praktische Durchführung der
Formaldehyd-Sterilisation, In: Pharma Technologie,
1990, Vol. 11, Nr. 4, S. 72-76;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten Spritzen

57 Die Erfindung besteht aus einem Herstellungsverfahren
einer vorgefüllten, sterilen Spritze. Die Spritze umfaßt einen
Spritzenkörper mit einem proximalen und distalen Ende, ein
Spritzenauslaßstück am distalen Ende, einen Verschuß,
einen Stopfen und ein fluides und ein gasförmiges Medium.
Das fluide Medium ist eine Flüssigkeit.
Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte:
Bereitstellen von dem Spritzenkörper, Verschuß und Stop-
fen, der oder die von Keimen und/oder Endotoxinen befreit,
sowie partikelarm sind. Ein Gleitmittel wird aufgetragen. Das
proximale Ende wird durch Einführen des Stopfens in den
Spritzenkörper abgedichtet. Die Spritze wird durch das
distale Ende befüllt. Das Spritzenauslaßstück wird mit dem
Verschuß abgedichtet.
In einer Sterilisationskammer wird die Spritze sterilisiert,
anschließend verpackt und der Verpackungsbehälter danach
noch einmal sterilisiert.

DE 196 22 283 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 97 702 048/510

9/23

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten Spritzen. Dabei wird insbesondere auf eine pyrogenfreie und keimfreie Oberfläche der Spritzen abgestellt. Diese Spritzen sind bevorzugt für den Einsatz von injizierbaren Diagnostika, insbesondere Kontrastmitteln vorgesehen, die zum Beispiel in Blutgefäße, Organe, Organteile, Höhlungen und andere Gefäße gespritzt werden oder dort bildgebende Wirkung entfalten.

In der Patentschrift AT-E 68 979 wird ein Verfahren zum Herstellen einer gefüllten, terminal sterilisierten Spritze beschrieben. Die Spritze besteht aus Kunststoff. Die Spritze weist einen Zylinder auf mit einem distalen Ende mit einem Spritzenauslaßstück. Das Spritzenauslaßstück wird durch einen Verschuß abgedichtet. Die Spritze wird nach dem Befüllen mit einem flexiblen Gummistopfen verschlossen, der in dem Zylinder gleitfähig ist. Das Verfahren beginnt damit, daß Abfallteilchen oder andere Verunreinigungen von dem Verschuß und dem Kolben entfernt werden. Mikrobielle Verunreinigungen auf dem Verschuß und dem Kolben werden zerstört. Der Zylinder wird mit einer Vielzahl von Wasserstrahlen gewaschen, um Pyrogene und Abfallteilchen zu entfernen. Anschließend wird Silikonöl auf die Innenwandung der Spritze aufgetragen. Der Verschuß wird daraufhin auf das Spritzenauslaßstück aufgesteckt. Durch das proximale Ende der Spritze wird das Kontrastmittel in die Spritze gefüllt. Die Spritze wird anschließend mit dem Stopfen verschlossen. Diese zusammengesetzte und befüllte Spritze wird in einem Autoklaven sterilisiert. Dabei wird neben dem üblichen Autoklavendruck noch ein zusätzlicher Stützdruck in dem Autoklaven erzeugt. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze gleich oder größer als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze.

Aus der Publikation von Venten und Hoppert (E. VENTEN und J. HOPPERT (1978) Pharm. Ind. Vol. 40, Nr. 6, Seiten 665 bis 671) ist ein terminales Sterilisieren von vorgefüllten Spritzampullen bekannt. Die Spritzampullen, die einen Stopfen am proximalen Ende aufweisen, werden distal durch den Rollrand befüllt. Der Rollrand wird anschließend durch eine Dichtscheibe abgedichtet, wobei eine Bördelkappe die Dichtscheibe auf dem Rollrand fixiert. (M. JUNG (1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11a, Seiten 824 bis 829). Die vorgefüllten Spritzampullen werden dann in einen Autoklaven überführt. Dieser Autoklav ist bezüglich der Temperatur und des Druckes regelbar. Damit die Dichtscheibe sich nicht von der Spritzampulle löst wird in dem Autoklav ein Stützdruck erzeugt. Der Stützdruck wird durch ein zusätzliches Gas aufgebaut. Dadurch ist es möglich, den Druck auf der Innenseite der Dichtscheibe annähernd gleich dem Druck auf der Außenseite der Dichtscheibe zu halten. Hierdurch wird auch eine Bewegung des eingesetzten Kolbens vermieden. Infolge der guten Regelung ist es selbst möglich, Zweikammerspritzampullen, die mit zwei Lösungen gefüllt sind, terminal zu sterilisieren, ohne daß eine unzulässige Stopfenbewegung oder Dichtscheibenundichtigkeit auftritt.

In der finnischen Patentanmeldung FI 93 0405 wird ein Verfahren zum terminalen Sterilisieren einer vorgefüllten Plastikspritze oder Glasspritze beschrieben wobei die Spritze ein Kontrastmittel enthält. Die Spritze besteht aus einem Spritzenzylinder, der ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende aufweist. Daneben werden Spritzampullen in der zuvor schon bei Venten und Hop-

pert beschriebenen Form angeführt. Die Spritzen weisen ein offenes proximales Ende auf, welches durch einem in der Spritze gleitfähigen Stopfen verschließbar ist. Der Stopfen wird mit einem Stempel verbunden.

Wenn die Spritze oder Spritzampulle befüllt wird, wird zuerst der Stopfen in das proximale Ende der Spritze oder Spritzampulle eingeführt. Danach wird über das distale Ende befüllt. Das distale Ende wird anschließend durch einen Verschuß abgedichtet. Bei den Spritzampullen wird eine Dichtscheibe mit einer Bördelkappe am Rollrand fixiert. Die Spritzen oder Spritzampullen werden anschließend sterilisiert, wobei ein Stützdruck verwendet wird. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze kleiner als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze oder Spritzampulle gehalten. Bei den Spritzampullen ist der Druck in dem Autoklaven gleich, größer oder kleiner als der Druck in der Spritzampulle.

In der WO 95/12418 wird ein terminales Sterilisationsverfahren für vorgefüllte Spritzen beschreiben, bei dem kein Autoklav verwendet wird, sondern lediglich eine druckfeste Sterilisationskammer zum Einsatz gelangt. In diese Sterilisationskammer wird die distal oder proximal befüllte Spritze eingebracht. Die Kammer wird mittels Heizgas erwärmt. Zugleich sorgt dieses Heizgas auch für einen Druck, der den Druckanstieg in der Spritze kompensieren soll. Um ein Verdampfen von Flüssigkeit, die durch den Kunststoff dringt, zu vermeiden, wird neben dem Heizgas auch Wasserdampf eingebracht. Es wird in dem Schutzrecht beschrieben, daß dieselbe Sicherheit wie bei einem Autoklavieren erzielt werden soll.

Die WO 95/12482 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Kunststoffspritzen, die mit einem Kontrastmittel gefüllt sind. Die Spritzen bestehen aus einem Zylinder, einem Spritzenauslaßstück am distalen Ende, welches für einen Kanülenansatz vorbereitet ist. Weiterhin umfaßt die Spritze einen Stopfen, der in dem Zylinder gleiten kann. Er dichtet das proximale Ende der Spritze ab. Die Spritze ist nach einem Verfahren hergestellt worden, das zu pyrogenfreien Objekten führt. Ebenso liegen keine Partikel mehr vor. Die Spritze wird durch das proximale Ende befüllt, dabei ist das Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet. Die befüllte Spritze wird mit dem Stopfen verschlossen. Der Partikelstatus der Räumlichkeiten entspricht den Bedingungen der Klasse 100.

Nachdem die Spritzenteile aus der Gußform kommen, werden sie mit Gas abgeblasen, um Partikel zu entfernen. Die Spritze wird anschließend gewaschen. Die Spritze wird danach sterilisiert, so daß die Spritze wahlweise weiterverarbeitet, gelagert oder transportiert werden kann.

Es stellt sich die Aufgabe, eine Spritze anzubieten, welche mit einem Medium vorgefüllt wird, wobei sich das Medium dauerhaft ohne Qualitätseinbußen in der Spritze befindet. Besonders hohe Ansprüche sollen an die Sicherheit bezüglich Sterilität und Partikelarmut innerhalb und außerhalb der Spritze gestellt werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze

einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen und einem verschließbaren di-

stalen Ende,
 ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,
 ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß
 einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist,
 dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,
 und
 ein fluides und ein gasförmiges Medium,
 wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung,
 eine Suspension oder eine Emulsion ist,
 wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

- Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Verschuß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,
- Auftragen eines Gleitmittels,
- Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper und Befüllen der Spritze durch das distale Ende und Verschließen des Spritzenauslaßstückes mit dem Verschuß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes, oder alternativ Abdichten des distalen Endes durch den Verschuß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes und Befüllen der Spritze durch das proximale Ende und Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper,
- thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer, insbesondere einem Autoklaven oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und/oder Mikrowelle,
- gegebenenfalls Aufbau von einem Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.
- Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter, insbesondere einem Sekundärpackmittel, und
- Sterilisieren der verpackten Spritze mit einer Substanz, die mindestens Teile des Behälters, insbesondere des Sekundärpackmittels, permeiert.

Der Begriff Spritze umfaßt die Begriffe Kartusche (großvolumige Spritze mit mindestens 100 ml Volumen), Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzampullen, Einwegspritzampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzampullen, spritzfertige Ampulle, Zylinderampulle, Doppelkammer-Spritzampulle, Zweikammer-Spritze, Zweikammer-Spritzampulle, Zweikammer-Einmalspritze und Sofortspritze.

Glasspritzen und Kunststoffspritzen sind in der Publikation von Junga (M. JUNG A (1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11a, Seiten 824 bis 829) ausführlich beschrieben. Eine Mischung aus Glas und Kunststoff wird in WO 96/00098 (Anmeldetag 23.6.1995) dargestellt.

Kunststoffe werden ausführlich in Römpp-Chemie-Lexikon, Herausgeber Jürgen FALBE und Manfred RE-GITZ, 9. Auflage, Stuttgart, 1990 auf den Seiten 2398 ff dargestellt. Bevorzugt sind COC, PP und Polymethylpenten. [COC = Cycloolefincopolymer mit den Markennamen CZ (Hersteller: Nihon Zeon) und TOPAS (Hersteller: Mitsui Chemicals und Hoechst)]. Diese Kunststoffe sind besonders für den Einsatz bei vorge-

füllten, terminal sterilisierten Spritzen geeignet, weil deren hoher Schmelzpunkt (mindestens 130°C) eine Dampfsterilisation (Standardverfahren 121°C) zulassen. Darüber hinaus sind die optischen Eigenschaften für eine arzneibuchgemäße visuelle einhundertprozentige Inspektion ausreichend.

Die Begriffe proximal und distal definieren sich aus Sicht des behandelnden Arztes. Am distalen Ende befindet sich das Spritzenauslaßstück, an dem zum Beispiel die Kanüle oder ein Schlauch, der zu einer Kanüle führt, angeschlossen ist. Am proximalen Ende befindet sich der Stopfen, der das Medium durch das distale Ende bei der Applikation drückt. Die Bewegung des Stopfens kann manuell oder auch mechanisch erfolgen. Der Ausdrück Stopfen umfaßt auch Kolben. Für die manuelle Betätigung der Spritze ist es für das Bedienungspersonal hilfreich, wenn die Spritze am proximalen Ende Fingerhalterungen trägt. Dabei weisen die Fingerhalterungen üblicherweise mindestens eine Fläche als Widerlager für den Zeigefinger und Mittelfinger auf, wobei die Fläche der Fingerhalterung im wesentlichen senkrecht zu der Achse des Spritzenzylinders steht. Bei mechanischen Pumpvorrichtungen sind verschiedene Modell bekannt. Eine Spritze trägt dann bevorzugt eine oder mehrere Gerätehalterungen am vorzugsweise proximalen Ende. Besonders gut ist eine solche mechanische Pumpe in der EP 0 584 531 (Reilly et al. Anmeldetag 21.07.1993) beschrieben. Auch Mischformen aus Fingerhalterung und Gerätehalterung sind möglich.

Die Spritzen sind üblicherweise drehsymmetrisch, lediglich die Fingerhalterungen und Gerätehalterungen und bisweilen auch das Spritzenauslaßstück weichen von der Symmetrie ab. So kann das Spritzenauslaßstück exzentrisch angeordnet sein. Besonders bevorzugt ist der Luer-Lock, da er ausschließlich bei der Applikation von Kontrastmitteln dann zum Tragen kommt, wenn mechanische Pumpvorrichtungen eingesetzt werden. Auch bei der manuellen Applikation vermeidet der Luer-Lock und der damit verbundene Schlauch, daß nicht beabsichtigte Bewegungen des Arztes auf die Kanüle direkt übertragen werden. Weiterhin sind der einfache Luer-Ansatz und auch der Record-Ansatz bekannt.

Es ist auch möglich, das Spritzenauslaßstück zu verschweißen und dadurch abzudichten. Vorteilhaft ist dann, daß ein Spritzenauslaßstück eine Sollbruchstelle aufweist, die problemlos ein Öffnen des Spritzenauslaßstückes vor dem Benutzen erlaubt.

Die proximale und das distale Ende der Spritze muß verschließbar sein. Das distale Ende wird durch einen Verschuß abgedichtet, der auf das Spritzenauslaßstück aufsetzbar ist. Das Spritzenauslaßstück umfaßt in diesem Schutzrecht die Decke des Spritzenzylinders. Weiterhin umfaßt das Spritzenauslaßstück eine Röhre, die zu der Nadel oder dem Schlauch führt, ein Endstück, welches mit der Nadel oder dem Schlauch in Kontakt steht und einem Zylinder mit Gewinde auf der Innenseite, wobei der Zylinder das Endstück um gibt und ein Gewinde für einen zum Beispiel Luer-Lock trägt. Dabei kann das Spritzenauslaßstück einstückig oder mehrstückig sein. Die Decke kann gewölbt, eben oder pyramidenförmig sein. Auch Mischformen sind denkbar. Der Stopfen verschließt das proximale Ende der Spritze. Er muß in dem Zylinder gleitfähig sein und muß das Medium sicher von der Umgebung zurückhalten. Er soll möglichst wenig für Gase und Flüssigkeiten permeabel sein. Auch Temperaturschwankungen müssen ohne Funktionsstörung aufzufangen sein. Üblicherweise ist der Stopfen bei dem mechanischen Entleeren der Sprit-

zen nicht mit einem eigenen Stempel versehen. Vielmehr greift ein Stempel, der Teil der Pumpvorrichtung ist, in einen Verschluss im Inneren des Stopfens ein, so daß eine Bewegung des Stopfens problemlos möglich ist. (vgl. EP 0 584 531).

Das Medium in der befüllten Spritze ist eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas. Das Medium kann eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion sein. Diese Erscheinungsformen sind in W. SCHRÖTER et al, (1987) Chemie; Fakten und Gesetze, 14. Auflage, Leipzig auf den Seiten 23 und folgende beschrieben.

Bevorzugt ist ein fluides Medium, welches ein Kontrastmittel ist. Hierbei handelt es sich um die folgenden Kontrastmittel mit den generischen Namen: Amidotriozoesäure, Gadopentetsäure, Gadobutrol, Gadolinium EOB-DTPA, Iopamidol, Iopromid, Iotrolan und Iotroxinsäure.

Eine Spritze muß von Fremdkörpern gereinigt werden. Fremdkörper sind all die Partikel, die nicht aus dem Material der Spritze und dem Medium und die losgelöste Bruchstücke der Spritze sind.

Pyrogene sind Substanzen, die als Fragmente der Bakterien eine Immunantwort des Menschen provozieren. Insbesondere handelt es sich um Lipopolysaccharide.

Sterile und reine Produktionsprozesse sind in DAB 1996 oder Ph.Eur. beschrieben.

Publikationen zum Sterilisieren und zur Keimzahlreduktion sind in den folgenden Fundstellen angeführt:

K.H. WALLHÄUSSER (1990) Die mikrobielle Reinheit von Arzneimittelrohstoffen und Arzneimitteln, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 2—9;

H. SEYFARTH (1990) Kritische Anmerkungen zu den Hygieneanforderungen des EG-Leitfadens einer guten Herstellpraxis für Arzneimittel, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 10—19;

W. Hecker und R. MEIER (1990) Bestimmung der Luftkeimzahl im Produktionsbereich mit neueren Geräten, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 20—28;

G. SPICHER (1990) Möglichkeiten und Grenzen der Sterilisation mit Gasen und ionisierenden Strahlen im Vergleich mit den klassischen Sterilisationsverfahren, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 50—56;

Als chemische Sterilisierungsverfahren sind die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch bekannt. Solche Verfahren werden beschrieben in:

G. SPICHER (1990) Möglichkeiten und Grenzen der Sterilisation mit Gasen und ionisierenden Strahlen im Vergleich mit den klassischen Sterilisationsverfahren, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 50—56;

H. HÖRATH (1990) Rechtliche Rahmenbedingungen der Sterilisation mit Ethylenoxid und Formaldehyd, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 57—64;

J. SCHUSTER (1990) Die Praxis der betrieblichen Ethylenoxid-Sterilisation und Versuche zu ihrer Optimierung, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 65—71;

M. MARCZINOWSKI (1990) Praktische Durchführung der Formaldehyd-Sterilisation, Pharma Technologie, Vol 11, Nr. 4, Seiten 72—76;

5 Besonders bevorzugt ist das Verfahren mit Wasserstoffperoxid.

Ebenso ist ein Sterilisieren mit energiereicher Strahlung möglich. Hier sind Gamma-Strahlen und Röntgenstrahlen bekannt. Ebenso werden Neutronenstrahlen, 10 Beta-Strahlen und Alpha-Strahlen eingesetzt.

Gleitmittel dienen dazu, daß der Stopfen ohne größeren Kraftaufwand innerhalb des Zylinders bewegt werden kann. Bevorzugt ist Silikonöl, welches folgende Eigenschaften aufweist: Viskosität mindestens 1000 cSt; 15 Qualität: medical grade.

Nachdem die Spritze teilweise zusammengesetzt worden ist, ist es eventuell möglich, die Spritze erneut von Fremdkörpern zu reinigen. Fremdkörper sind all die Partikel, die nicht aus dem Material der Spritze und dem Medium sind und die losgelöste Bruchstücke der Spritze sind. 20

Als Sterilisationsverfahren sind besonders geeignet: Strahlensterilisation beziehungsweise chemische Sterilisationsverfahren.

25 Als chemische Sterilisierungsverfahren sind die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch bekannt.

Ebenso ist ein Sterilisieren mit energiereicher Strahlung möglich. Hier sind Gamma-Strahlen und Röntgenstrahlen bekannt. 30

Gegebenenfalls werden die Teile der Spritze in bakteriendichte, aber gasdurchlässige Folie oder Aluminium sterilverpackt. Die Sterilisation erfolgt mit Hilfe von 35 thermischem und/oder chemischem Sterilisieren, mit Gamma-Strahlen oder Röntgenstrahlen, Neutronenstrahlen oder Beta-Strahlen oder einem Gemisch der zuvor genannten Strahlen. Bevorzugt ist die Behandlung mit Wasserstoffperoxid oder Ozon/Dampfgemisch.

Anschließend wird der Spritzenkörper durch das distale oder proximale Ende befüllt, wobei entweder der Stopfen oder der Verschluss das entgegengesetzte Ende abdichten. Anschließend wird die Befüllungsöffnung durch den Verschluss oder den Stopfen verschlossen. 40

Das distale Ende wird mit einem Verschluss oder durch Verschweißen des distalen Endes verschlossen. Bei dem Verschweißen weist das distale Ende eine Sollbruchstelle proximal zur Verschweißung auf. Dadurch kann das distale Ende problemlos nach dem Verschweißen geöffnet werden. 45 50

Im nächsten Schritt wird die Spritze oder Kartusche im Autoklaven oder Sterilisator mit Heißluft oder mittels Mikrowelle thermisch sterilisiert.

Damit der Stopfen nicht innerhalb des Zylinders wandert, ist es vorteilhaft, wenn der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist. 55

Gegebenenfalls ist es möglich, einen Stützdruck in dem Sterilisationsraum des Autoklaven oder der Sterilkammer durch ein Gas in dem Sterilisationsraum aufzubauen, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der Spritze größer, gleich oder geringer als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze ist. Der Stützdruck ist zu definieren als der Druck, welcher der Summe der Partialdrücke im Sterilisationsraum minus dem Partialdruck des Dampfes entspricht. 60 65

Vorteilhaft ist, wenn der Stopfen nach dem Sterilisieren rejustiert wird. Hierdurch wird gewährleistet, daß der Stopfen sich in einer optimalen Position befindet.

Bisweilen ist die Reibung zwischen Stopfen und Zylinder so groß, daß ein Einstellen des Stopfens in die stabile Position, bei der keine Druckdifferenz zwischen Innenseite und Außenseite der Spritze besteht, nicht selbständig erfolgt.

An dieser Stelle ist eine optische Kontrolle vorteilhaft. Dadurch wird gewährleistet, daß Partikel, die sich in der Spritze befinden, aufgefunden werden. Spritzen mit Partikel sind dabei zu verwerfen.

Besonders wesentlich ist das Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter und das Sterilisieren des gefüllten Behälters. Dieser Vorgang kann in einem Sterilraum erfolgen. Dieser Schritt ist besonders vorteilhaft, weil dadurch allein eine Sicherheit gegeben ist, dem behandelnden Arzt eine Spritze anzubieten, die auch äußerlich steril ist. Hierdurch kann die Kontaminationsgefahr verringert werden. Auch bei den mechanisch zu entleerenden Spritzen kommt dieser Vorteil zur Geltung, da der Arzt auch hier die Spritze berührt. Häufig werden die mechanisch zu entleerenden Spritzen in sterilen Operationsräumen angewendet. In diese Räume dürfen nur sterile oder desinfizierte Materialien eingebracht werden. Somit muß auch eine mechanisch zu entleerende Spritze äußerlich unbedingt steril sein.

Vorteilhaft ist weiterhin, daß die gefüllte und terminal gefüllte Spritze in sterile Kunststoffolie und/oder Aluminiumfolie unter gegebenenfalls aseptischen Bedingungen verpackt wird. Vorteilhaft ist dabei, daß die Spritze in möglicherweise sterile Blister eingepackt wird, wobei gegebenenfalls aseptische Bedingungen vorherrschen.

Anschließend wird die Spritze, die in dem Behälter liegt, äußerlich erneut sterilisiert, indem die Spritze mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und/oder Diethyldikarbonat behandelt wird. Weiterhin sind Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch bekannt.

Eine bevorzugte Ausführungsform wird beispielhaft im weiteren dargestellt.

Eine Spritze gemäß der Erfindung wird in der Fig. 1 als perspektivische Zeichnung abgebildet.

In der Fig. 2 wird eine Schnittzeichnung der Spritze abgebildet.

In der Fig. 3 ist ein Flußdiagramm zu sehen, in dem das Verfahren der Herstellung, Sterilisation, Befüllung und des terminalen Sterilisierens dargestellt ist.

Die Fig. 1 und 2 zeigen eine Kunststoffspritze 100, die aus einem Spritzenkörper 1 mit einem Spritzenzylinder 2 besteht. Die Spritze 100 weist ein proximales Ende 3 auf, welches durch einen Stopfen 4 verschlossen ist. Der Stopfen weist ein pyramidenförmiges distales Stopfenteil 5 und einen zylinderförmigen proximalen Stopfenteil 6 auf, der der Innenwandung des Spritzenzylinders 2 dichtend anliegt. Der Kontakt zwischen dem proximalen Stopfenteil 6 und der Zylinderinnenwandung erfolgt über mehrere Gummiwülste 7.

Am proximalen Ende sind Gerätehalterungen 8 an der Außenwand des Spritzenzylinders angeordnet, die aus einem Gerätehalterungsring 9 und zwei Gerätehalterungsvorsprünge 10 und 10' bestehen. Die Gerätehalterungen 8 dienen zum Einspannen der Spritze in eine mechanische Pumpvorrichtung.

Am distalen Ende 11 der Spritze befindet sich ein pyramidenförmiges Spritzenauslaßstück 12, welches eine Röhre 13 und ein Endstück 14 umfaßt. Der pyramidenförmige distale Stopfenteil 5 paßt komplementär in das pyramidenförmige Spritzenauslaßstück 12. Zentrisch von dem Spritzenauslaßstück 12 ist die konisch zu laufende Röhre 13 angeordnet, die in dem Endstück 14

endet. Dieses Endstück 14 ist von einem Zylinder 15 umgeben, der auf der Innenseite ein Gewinde 16 für einen Luer-Lock trägt. Das Endstück 14 ist entweder durch ein Spritzenverschlußteil in Form eines Tip-Cap oder durch ein Spritzenverschlußteil mit Luer-Lock verschließbar. Das Spritzenverschlußteil ist in der Zeichnung nicht abgebildet.

In der Fig. 3 ist ein Flußdiagramm abgebildet.

Patentansprüche

1. Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze

einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen und einem verschließbaren distalen Ende,

ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende, ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschluß,

einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist, dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar, und

ein fluides und ein gasförmiges Medium, wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

— Bereitstellen von dem Spritzenkörper, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

— Bereitstellen von dem Verschluß, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

— Bereitstellen von dem Stopfen, der von Keimen, Pyrogenen und/oder Endotoxinen befreit, sowie partikelarm ist,

— Auftragen eines Gleitmittels,

— Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper und Befüllen der Spritze durch das distale Ende und Verschließen des Spritzenauslaßstückes mit dem Verschluß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes, oder alternativ Abdichten des distalen Endes durch den Verschluß oder Verschweißen des Spritzenauslaßstückes und Befüllen der Spritze durch das proximale Ende und Abdichten des proximalen Endes durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper,

— thermisches Sterilisieren in einer Sterilisationskammer,

— Verpacken der sterilisierten Spritze in einem Behälter und

— Sterilisieren der verpackten Spritze mit einer Substanz, die mindestens Teile des Behälters permeiert.

2. Herstellungsverfahren nach Anspruch 1, wobei die Sterilisationskammer ein Autoklav oder Sterilisator, mit Dampf, Heißluft und/oder Mikrowelle ist.

3. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei ein Stützdruck durch ein Gas in der Sterilisationskammer aufgebaut wird, wobei der Druck auf die Außenoberfläche der

Spritze gleich, größer oder kleiner als der Druck auf die Innenoberfläche der Spritze ist.

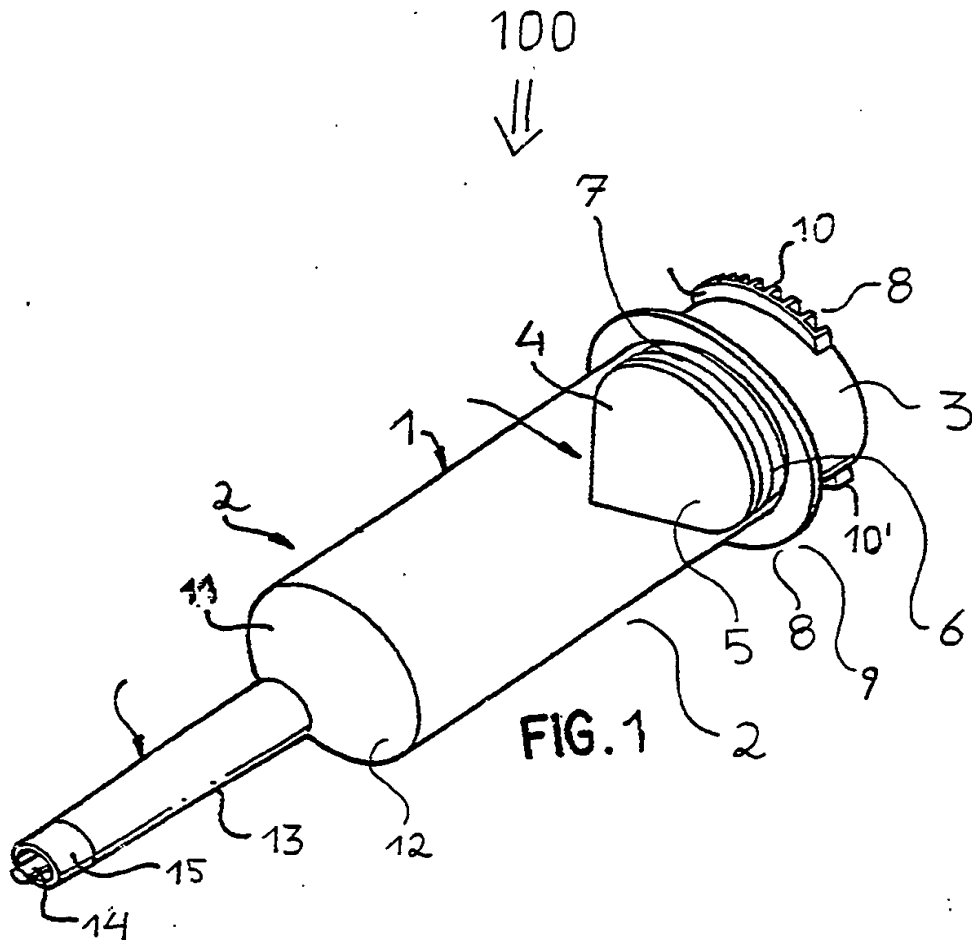
4. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritzen umfassen: Kartuschen, Ampullenspritzen, Einmalspritzen, Einmalspritzenampullen, Einwegspritzenampullen, Einwegspritzen, Injektionsampullen, Spritzenampullen, spritzfertige Ampullen, Zylinderampullen, Doppelkammer-Spritzenampullen, Zweikammer-Spritzen, Zweikammer-Spritzenampullen, Zweikammer-Einmalspritzen oder Sofortspritzen.
5. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Kunststoff der Polyolefine aus der Gruppe COC, Polymethylpenten und PP ist.
6. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Spritze einen Luer-Lock am distalen Ende aufweist.
7. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Medium in der befüllten Spritze eine Mischung aus einem fluiden Medium und mindestens einem Gas ist.
8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 7, wobei das Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist.
9. Herstellungsverfahren nach Anspruch 8, wobei das Medium ein Kontrastmittel ist.
10. Herstellungsverfahren nach Anspruch 9, wobei das Kontrastmittel eine Substanz oder eine Mischung aus der Gruppe der folgenden Substanzen umfaßt: Amidotrizoesäure, Gadopentetsäure, Gadobutrol, Gadolinium EOB-DTPA, Iopamidol, Iopromid, Iotrolan und Iotroxinsäure.
11. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Sterilisationsverfahren mit Gas die Behandlung mit Ethylenoxid, Propan-3-ol und Diethyldikarbonat, weiterhin Wasserstoffperoxid und ein Ozon/Dampfgemisch umfaßt.
12. Herstellungsverfahren nach Anspruch 11, wobei die Behandlung Wasserstoffperoxid umfaßt.
13. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen während des Sterilisierens fixiert ist.
14. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stopfen nach dem Sterilisieren rejustiert wird.
15. Herstellungsverfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die gefüllte und terminal gefüllte Spritze in sterile Kunststoffolie und/oder Aluminiumfolie unter gegebenenfalls aseptischen Bedingungen verpackt wird.
16. Herstellungsverfahren nach Anspruch 15, wobei die Spritze, die in dem Behälter liegt, äußerlich erneut sterilisiert wird, indem die Spritze mit Ethylenoxid, Propan-3-ol, Wasserstoffperoxid, ein Ozon/Dampfgemisch und/oder Diethyldikarbonat behandelt wird. Weiterhin sind bekannt.

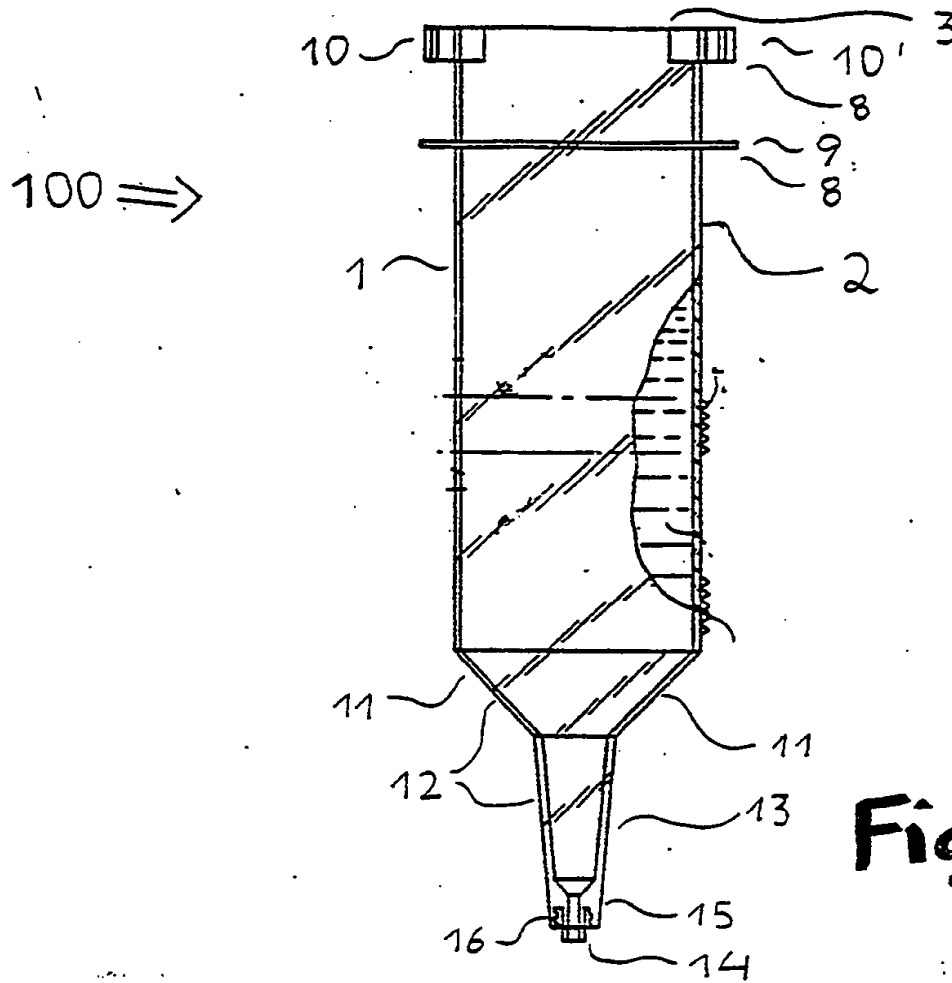
Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

60

65

- Leerseite -





Figur 3

Herstellung von	Spritzenzylinder mit Spritzenauslaßstück (pyrogenfrei)	Kolben	Verschuß	Medium
	---	Autoklavieren	Autoklavieren	Sterilfiltriert
Einführen des Kolbens in den Spritzenkörper			---	---
Sterilisieren des Kolbens und des Spritzenkörpers			---	---
Weiterverarbeiten, Verpacken und Lagern oder Verpacken und Transportieren				---

5

Befüllen der Spritze durch das distale Ende
Verschließen der Spritze mit dem Verschuß
Autoklavieren der gefüllten Spritze unter Stützdruck
Abkühlen der Spritze unter Stützdruck
Verpacken der gefüllten Spritze in Behälter
Verschließen der Behälter
Sterilisieren der Behälter mit Gas